

〔原著〕

## 山形県の乳癌の病理学的特性

## － HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) の発現率に関する調査－

前 田 邦 彦<sup>1)</sup>・二 宮 ゆかり<sup>2)</sup>・松 田 幹 夫<sup>3)</sup>An Investigation Concerning the Expression of HER2  
(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) on  
Breast Carcinoma in Yamagata AreaKunihiko MAEDA<sup>1)</sup>, Yukari NINOMIYA<sup>2)</sup>, Mikio MATSUDA<sup>3)</sup>

**Abstract :** Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is a tyrosine kinase type receptor glycoprotein, which is overexpressed for some patients with breast carcinoma (BC). HER2 status should be incorporated into a clinical decision concerning BC treatment along with other clinicopathologic factors, because it has emerged that HER2 overexpression is associated with not only effectiveness of the newly developed antibody-therapy using trastuzumab, which targets for HER2, but also clinical outcomes of BC patients and sensitivity to different types of chemotherapeutic agents. In order to evaluate actual situation of diagnosis and treatment for BC in Yamagata prefecture, we reviewed practice and procedure on BC treatment, especially examination and results on HER2 status, using our original questionnaire in the present study. Consequently, the following results were obtained: 1) Actual number of BC cases treated with surgery was markedly increased during last 8 years in Yamagata prefecture. 2) HER2 positive rate in this area was appropriate 10.6 %, which appeared to be lower than other areas. 3) Concerning distribution of HER2 status, there was somewhat a difference between each hospital. To establish more adequate circumstance for BC treatment, accurate examination on HER2 status and the construction of the appropriate quality control system should be required.

**Key words :** HER2/neu, c-erbB-2, immunohistochemistry (IHC), fluorescence in situ hybridization (FISH), trastuzumab (Herceptin)

## 緒 言

わが国の乳癌の罹患率は近年著しく増加してお

り、その罹患率および患者数は1996年以降女性の癌の第1位を続けている<sup>1)</sup>。また、わが国の乳癌は、40～50歳の個人的にも社会的にも最も充実し

- 1) 山形県立保健医療大学 保健医療学部 看護学科  
〒990-2212 山形県山形市上柳 260  
Department of Nursing, Yamagata Prefectural University  
of Health Sciences  
260 Kamiyanagi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-2212, Japan
- 2) 山形県立保健医療大学大学院 保健医療学  
専攻看護学分野  
〒990-2212 山形県山形市上柳 260  
Department of Nursing, Yamagata Prefectural University  
of Health Sciences

- 260 Kamiyanagi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-2212, Japan
- 3) 山形市立病院済生館 中央診療部 臨床検査室  
〒990-8533 山形県山形市七日町一丁目 3-26  
Division of Clinical Laboratory, Department of Central  
Medical Examination and Treatment, Yamagata City  
Hospital SAISEIKAN  
1-3-26 Nanoka-machi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-8533,  
Japan

た時期に発生頻度のピークを呈するという独特の年齢別分布を示す<sup>1)</sup>。これらのことより、乳癌は、医学的にも社会的にも最も関心の高い悪性腫瘍の一つとなっている。

このような乳癌に対しては、外科的治療、放射線治療、薬物療法が行われているが、主体は病変の外科的な切除であり、これまで薬物療法は外科的治療における術前・術後の補助療法あるいは転移・再発のような外科的治療の適応外の場合に用いられるのが一般的であった。しかし、近年、新しい作用機序を有する抗腫瘍薬物の開発や既存薬剤の投与量や投与法の改良などで、生活の質を保持した状態でも有意な抗腫瘍効果を得ることができるようになり、あらためてそれらを用いた乳癌の治療が注目されている。とくに、ヒト上皮増殖因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor 2: HER2) を発現している乳癌を対象とした治療薬トラスツズマブ trastuzumab (商品名: ハーセプチン) は、2001 年に保険収載されて以降、転移再発性乳癌の治療における有効性だけでなく、術後の補助療法における治療効果も報告され、もっとも実用に供されている分子標的治療薬の一つである<sup>2,3)</sup>。

トラスツズマブは、遺伝子組み換え技術を利用し開発された、HER2 分子を標的とするヒト化モノクローナル抗体であり、乳癌細胞表面に発現されている HER2 分子に結合して、その機能を直接阻害し、癌細胞の増殖を抑制するだけでなく、natural killer (NK) 細胞や単球による抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている<sup>4)</sup>。HER2 分子は、*HER2/neu* あるいは *c-erbB-2* として同定された遺伝子にコードされた糖タンパクで、細胞膜を貫通するチロシンキナーゼ型受容体の構造を呈し、細胞外、膜貫通、細胞内の 3 ドメインから構成されている。増殖因子が結合すると、チロシン残基のリン酸化により活性化され、PI3K/Akt, ras, P27(KIP1) などを経たシグナル伝達経路を介して細胞の増殖や悪性化に関与するとされている<sup>5)</sup>。本剤は、この HER2 分子の細胞外ドメインをターゲットとしており、とくに HER2 の過剰発現が見られる転移再発性乳癌に対する単独投与による 1st line の治療薬として<sup>2,6)</sup>、あるいは他の化学療法剤との併用療法薬剤<sup>2,7)</sup>としてその有効性が認められており、前

述のごとくわが国でも保険収載標準治療薬として承認されている。さらに、原発性乳癌の術後補助療法における治療効果も報告され<sup>2,3)</sup>、欧州、米国について本邦でも治療適応が拡大された。

トラスツズマブの治療対象は HER2 分子を過剰発現する乳癌であるため、事前に生検あるいは手術などで摘出された腫瘍細胞について、その過剰発現を検出することが必要である。癌細胞における HER2 の過剰発現は DNA レベルの遺伝子増幅に伴って生じることから、その検出方法としては、DNA レベルの増幅をみる方法、RNA レベルでの過剰発現をみる方法、およびタンパクレベルで過剰発現を見る方法がある。このうち、実際には、DNA レベルの増幅をみる蛍光インサイチュー・ハイブリダイゼーション fluorescent in situ hybridization (FISH) 法とタンパクレベルで過剰発現を見る免疫組織化学 immunohistochemistry (IHC) 法が用いられており、とくに IHC 法が広く普及している<sup>8,9)</sup>。IHC 法は、通常の病理診断に用いられるホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、HER2 に特異的な抗体を反応させて、癌細胞における当該タンパクの発現を検出するもので、染色態度に従って染色強度を「0」、「1+」、「2+」、「3+」の 4 つのカテゴリーに分けて判定し、「3+」は陽性（過剰発現あり）、「1+」と「0」は陰性（過剰発現なし）と判断し、「2+」の例については“equivocal”として、他の手技（FISH 法など）によってさらに追加検討を要するものとしている（図 1）。この HER2 過剰発現の検討は、上述の如く、トラスツズマブによる治療適応かどうかの選択に重要であるばかりでなく、以前より、乳癌それ自体の予後因子として、あるいは他の化学療法剤に対する感受性、治療抵抗性の予測因子としても有用であることが報告されており、乳癌の診療上、極めて重要なものである<sup>10-19)</sup>。

IHC 法は検体の取り扱いや検査の方法が容易であり、コストについても他の手技に比して安価であるが、その結果は組織の固定状態や染色手技、用いる試薬の種類などに影響され、再現性や定量性に問題があることが報告されており<sup>20,21)</sup>、精度管理の重要性が指摘されている。山形県内の各病院でも、浸潤性乳癌に対するトラスツズマブによる治療が普及しつつあり、HER2 検査が日常的に行われるようになってきているが、各病院が個別に

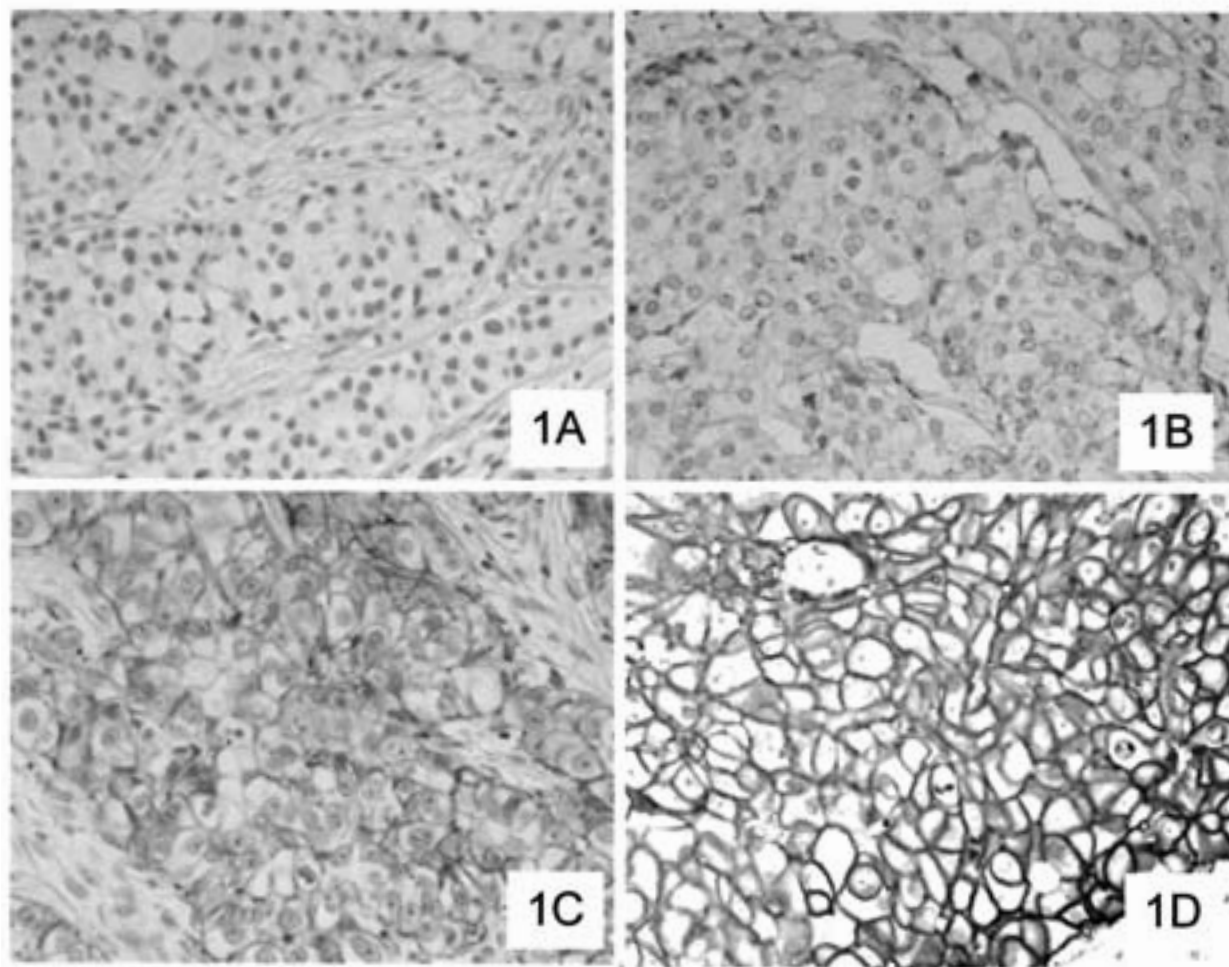


図1 乳癌におけるHER2の発現

乳癌におけるHER2の発現については、その染色態度に応じて、免疫組織化学的に4つのカテゴリーに分類される。その代表的な組織像を図に示す。図1Aはほとんど陽性像がみられずHER2(0)、図1Bは一部の癌細胞の膜に陽性像をみるが細胞全体を完全に取り囲んでいる像は見られずHER2(1+)、図1Cでは多くの癌細胞の膜に弱～中程度の陽性像を見HER2(2+)、図1Dは癌細胞を完全に縁取るような強い陽性像を見HER2(3+)とそれぞれ判断される。[いずれも対物倍率X20]

とりあつかう症例数は大都市圏の規模の大きな施設に比べると限定的で、精度管理にも限界がある。本研究では、山形県の主要病院における乳癌のHER2検査についての実態調査を行い、他の地域の調査結果と比較し、その検査精度や体制を検討・考察した。本検討を通して、本県の乳癌診療の現状が明らかにされ、今後、より充実した診療体制や地域連携の確立がはかられることが期待される。

## 方 法

### 1. 調査対象

対象は、山形県内で、乳癌の外科的治療を行なっている主要病院(14施設)で、各病院の病理検査担当医あるいは乳腺外科担当医に調査票を郵送し、回答を依頼した。

### 2. 調査項目

調査項目は、2001年から2008年における①各病院の乳癌(浸潤癌)切除症例数、②その症例のうちHER2の発現について検討した症例数(IHC法、FISH法を含む)、③最終的にHER2陽性と判断された症例数(HER2陽性率)、④HER2検査結果の内訳(IHC法によるスコア別の症例数、FISH法による増幅陽性・陰性の症例数)、⑤HER2検査の方法(院内での自家検査か外注検査か)である。尚、2008年については年途中の調査となったため、1月～11月までの例数の調査となった。

### 3. データの分析方法

返送された調査票については、以下の項目に関して分析・検討を行った。

1) 各施設のデータを統合し、山形県全体での乳



癌（浸潤癌）の切除症例数の推移を解析するとともに、施設毎の切除症例の推移も分析し、その特徴・傾向を検討した。

- 2) 山形県全体および各病院毎の HER2 検出の実施状況、HER2 発現について検討した症例数、およびその方法について解析し、その傾向について検討した。
- 3) 県全体および各病院毎の HER2 陽性と判断された症例数および陽性率、スコア別の内訳等を集計・解析し、その特徴・傾向や施設間の差異を検討し、他の地域との比較を行った。

#### 4. 倫理的配慮

調査にあたっては、本研究の主旨を十分に説明し、各施設の担当者の任意の協力のもとに行なわれた。また、調査票の取り扱いや管理に際しては、細心の注意を払い、対象病院名を匿名にするなど最大限の配慮を行った。さらに、患者個人や患者のプライバシーに関連するデータについては調査の対象とはせず、一切の取り扱いを行わなかった。

### 結果と考察

#### 1. 調査結果の総括

14 施設中、調査票が返送されたのは 11 施設（回収率 78.6 %）であった。これらの施設（病院）には、一部を除き、県内の各医療圏の中核を担う病院のほとんどが含まれ、今回得られた調査結果は本県の乳癌に関する診療状況の実態を概ね反映するものと考えられた。尚、回答の得られた 11 施設のうち、2 施設が、2008 年 4 月に統合されたため、施

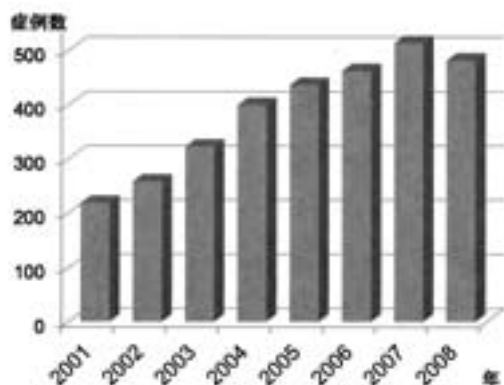


図 2 2001 年から 2008 年までの調査対象病院全体での乳癌（浸潤癌）切除総数の推移

尚、2008 年は 1 月～調査時期（11 月）までの数であり、年全体としてはさらに増加していると思われる。

設別の解析においては、これらを合算して、1 施設とした。

#### 2. 山形県全体での乳癌（浸潤癌）切除症例数の推移と各病院毎の切除症例数の推移

本調査において、山形県の乳癌（浸潤癌）切除症例総数は 2001 年では 218 例であったが、2002 年 258 例、2003 年 322 例、2004 年 399 例、2005 年 436 例、2006 年 462 例、2007 年 513 例と経年的に増加し、2001 年から 2007 年までに 2 倍以上の増加がみられた（図 2）。この結果のみでは、乳癌の罹患率が増加傾向にあることを直接証明することはできないが、本県の女性人口は 11 年連続減少していること<sup>22)</sup>や県内医療機関への県外からの受診者数はごく寡少である実態を考え合わせると、本県においても乳癌の罹患率が増加していることが容易に推測される。

この乳癌（浸潤癌）切除症例数の 2004 年～2008 年までの推移を病院別にみると、図 3 に示す如く、大部分の施設では年間 30～50 例で推移しているのに対し、A 病院と F 病院の切除例数が多く、とくに A 病院での切除数の増加が著しく、年間 200 例を超え、県内全体の乳癌切除の約 4 割を占めるまでにいたっているのが特徴的であった。この結果から、本県における乳癌患者は特定の施設に集中している実態が示された。

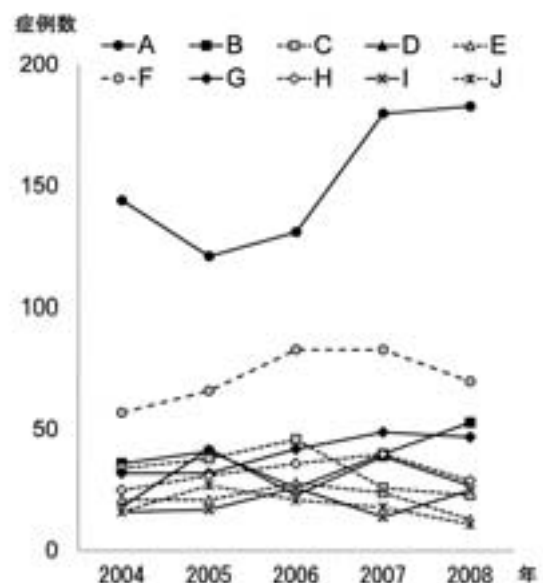


図 3 2004 年から 2008 年までの施設別の乳癌（浸潤癌）切除総数の推移（A～J は各施設を示す）

尚、2008 年は 1 月～調査時期（11 月）までの数であり、年全体としては若干の増加が見込まれる。

表 1 HER2 検査における院内検査と外注検査の比較

	院内検査	外注検査
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 随時施行可能</li> <li>・ 診断に用いた病理標本との比較可能</li> <li>・ 組織の欠損などが生じない</li> <li>・ 安価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多数例の経験を基盤とした標準化された判定</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 判定に偏りが生じる可能性がある</li> <li>・ 固定条件などが症例ごとに異なる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組織欠損を生じることもある</li> <li>・ 病理標本との対応が不十分</li> <li>・ 一定の時間が必要</li> <li>・ 高価</li> </ul>

表 2 山形県における HER2 の陽性率と他の地域の調査結果との比較

HER2 status	山形 (本調査)		他地域の調査					
	症例数	割合 (%)	東京 <sup>24)</sup>	Seattle (WA, USA) <sup>26)</sup>	Los Angeles (CA, USA) <sup>27)</sup>	Rochester (MN, USA) <sup>28)</sup>	London <sup>25)</sup>	Denmark <sup>29)</sup>
HER2(+)	256	10.6	18.5	17.2 - 18.6	20.0 - 22.7	14.7	29.1	23.0
HER2(-)	2145	89.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not described

### 3. 山形県における HER2 検査 (IHC 法) の実施とおよび FISH 法の導入の状況

今回の調査対象病院における HER2 検査の実施状況およびその検査が院内で自家検査(院内検査)として行われているか、外部検査機関へ委託(外注検査)されているかについて調査した。その結果、2003 年からは調査対象のすべての病院で HER2 検査が施行されているものの、当初は多くの病院が外注検査として施行していたのに対し、近年は院内検査として実施されてきている傾向が

明らかになった(図 4)。このような HER2 検査の普及は、当該検査が保険適用の項目となり、HER2 検査の重要性や HER2 過剰発現が見られた乳癌を対象とするトラスツマブ治療に対する認識が一般的となってきたことが大きな要因であると考えられる。表 1 は、この HER2 に関する外注検査と院内検査の長所・短所をまとめたものであるが、最近では、症例が蓄積されて、判定が安定しておこなわれるようになったこと、コントロールとなるような症例のファイルが確立されてきたこと、抗体や染色キットなどのコストが低減してきたことなどにより、院内検査として実施されるようになってきていると考えられる。

施設数

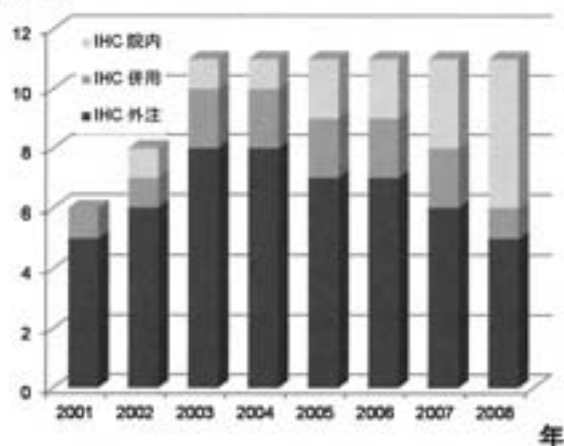


図 4 2001 年から 2008 年までの山形県全体での HER2 検査実施施設数の推移

### 4. 山形県の乳癌(浸潤癌)切除症例における HER2 陽性率およびその年次推移, 施設別の差異

表 2 に 2001 ~ 2008 年における本県全体での HER2 の陽性率とこれまで報告されている他地域での陽性率を示した。今回の調査では本県における HER2 の陽性率は 10.6 % であり、他の地域での調査結果と比較するとやや低い割合を示した。図 5 に示すように FISH 法の導入がまだ進んでいないので、スコア「2+」の症例については多くの施設で陰性と判断されていることがこの要因の一つかと考えられたが、IHC 法による具体的な HER2

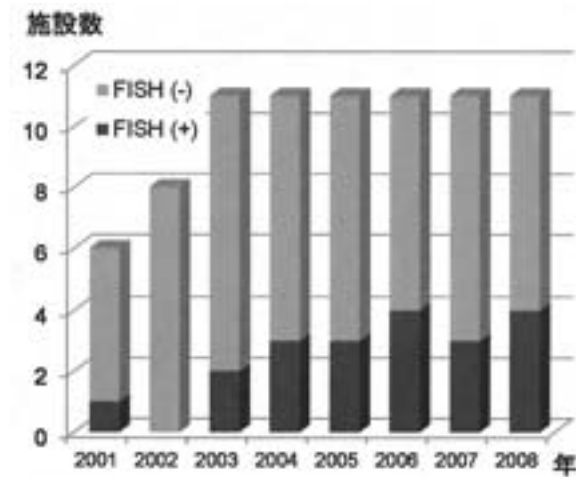


図5 2001年から2008年(年途中)までの山形県全体でのHER2検査におけるFISH法の実施施設数の推移

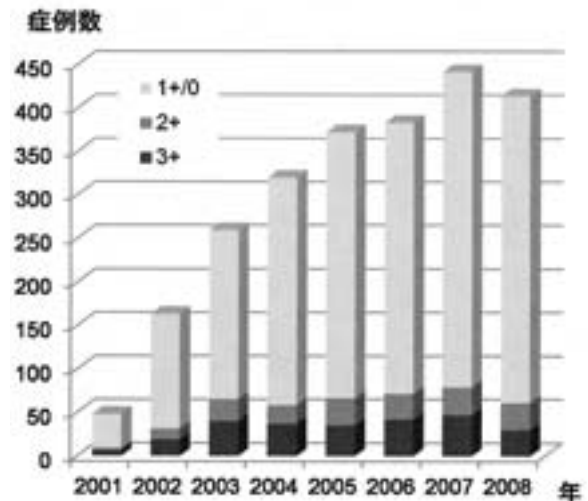


図6 2001年から2008年(年途中)までの山形県全体での乳癌のHER2発現の内訳の推移  
尚、2008年は1月～調査時期(11月)までの数であり、年全体としては若干の変更が考慮される。

表3 山形県全体における乳癌のHER2 statusの内訳および他の地域の調査結果との比較

HER2 status	山形(本調査)		他地域での調査				
	症例数	割合(%)	東京 <sup>24)</sup>	Seattle (WA, USA) <sup>26)</sup>	Rochester (MN, USA) <sup>28)</sup>	London <sup>25)</sup>	Denmark <sup>29)</sup>
3+	232	10.1	14.4	11.5	13.0	23.9	21.0
2+	184	8.0	9.3	39.5	14.0	12.7	18.0
1+/0	1889	81.9	76.4	49.0	73.0	63.4	62.0

statusの内訳の比較(表3)でも、「3+」「2+」のカテゴリの割合はそれぞれ他の地域での調査結果と比べるとやはり低い傾向が示された。一方、図6はHER2 statusの経年的推移を図示したものであるが、ここで興味深いのは、切除される乳癌症例が年々増加しているのに対し、「3+」「2+」のカテゴリの症例数はそれほど変化していない点であり、結果として、HER2陽性率は経年的にやや減少傾向にあることが示されたことである。他地域のHER2発現率の経年的推移についての報告がほとんど見られず、この現象が本県に特徴的なものであるのかあるいは一般的なものであるのかは明らかではないが、他地域の実際の報告でも、初期には、乳癌の30%がHER2過剰発現を示したとされている<sup>10,23)</sup>のに対し、近年の報告では、HER2過剰発現の頻度は15～20%であるとしており、本県以外の地域でもHER2過剰発現の頻度は経年的に減少していることが示唆される<sup>24-29)</sup>。この傾

向の一因として、以前は患者の自己負担が大きく、HER2陽性が予測される症例が選択的に検査されていたが、HER2検査が保険適用となり、その検査が一般的になってきたためにHER2陰性の症例も含めて広く検査されるようになった結果とも考えられる。いずれにしても、さらに他の地域と共同した詳細な調査が必要であると思われる。

表4は施設間のHER2 statusの差異を示したものであるが、施設毎の陽性率には幾分乖離があり、とくに症例数が比較的多い、A病院やF病院は県内全体の平均よりも低い傾向であった。前述のごとく、IHC法によるHER2の検出は、検体の固定状態や染色手技、用いる試薬の種類などの様々な要因に影響を受けることが知られており、再現性や定量性に少なからず難点があることが指摘されている<sup>20,21)</sup>。これらの問題を解決するためには、体系的な精度管理が有効であることが提言されており、実際、欧米においては、いくつかの大規模

表 4 乳癌の HER2 status の内訳に関する各施設間の比較

施設	A	B	C	D	E	F	G	H	I
HER2 3+ の割合 (%)	6.7	12.2	12.3	8.1	14.4	10.5	13.8	21.9	8.6
HER2 2+ の割合 (%)	4.2	7.4	7.1	13.4	8.1	11.2	8.5	0	11.5
HER2 1+/0 の割合 (%)	89.1	80.4	80.6	78.5	77.5	78.3	77.7	78.1	79.9

な免疫染色精度管理システムが運用されている<sup>23)</sup>。本邦では、一般に施設毎に精度管理が実施されているが、欧米のような大規模なシステムは運用されておらず、各施設間の調整などはほとんどなされていないのが現状である。今回の調査を機に、本県などのまだ症例が比較的限定されている地域においては、全県的な精度管理体制を構築することが望まれる。

## 結 論

今回の調査からは、① 本県の乳癌の切除数はここ 8 年間で著しく増加していること、② 乳癌症例は特定の施設への集中傾向があること、③ HER2 検査は全県的に普及しており、外注検査から院内での自家検査に移行しつつあること、④ HER2 陽性率は全体で約 10.6 % であり、これまで報告されている他地域の陽性率よりも若干低い傾向が認められること、⑤ これらの陽性率は年次的に減少傾向であること、⑥ HER2 の陽性率は施設間で幾分差があることなどが見いだされた。HER2 過剰発現の有無は、乳癌の診療において、重要な指標の一つであり、今後、より包括的な精度管理システムの構築が望まれる。

## 謝 辞

稿を了えるにあたり、大変ご多忙の中、調査票の記入に快くご協力いただきました各調査対象病院の病理検査担当あるいは乳腺外科担当の皆様にご心より深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 田島和雄, 広瀬かおる. 疫学的知見から乳癌診療への将来的展望へ. 日本臨床. 2006; 64: 409-416.
- 2) 徳田 裕, 齋藤雄紀, 鈴木育宏. 乳癌に対す

るハーセプチン療法. 日本臨床. 2006; 64: 540-545.

- 3) Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist. 2006; 11: 4-12.
- 4) Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007; 357: 39-51.
- 5) 山城大泰, 戸井雅和. EGFR を介したシグナル伝達と抗 HER2 抗体および小分子阻害剤—乳癌を中心に—. 癌と化学療法. 2009; 36: 1067-1071.
- 6) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002; 20: 719-726.
- 7) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344: 783-792.
- 8) トラスツズマブ病理部会. HER2 検査ガイド—ハーセプチンの適正な症例選択のための—(改訂第 2 版). トラスツズマブ病理部会. 2003.
- 9) トラスツズマブ病理部会. HER2 検査ガイド—ハーセプチンの適正な症例選択のための—(改訂第 3 版). トラスツズマブ病理部会. 2009.
- 10) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;



- 235 : 177-182.
- 11) Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1993 ; 11 : 1936-1942.
- 12) Giai M, Roagna R, Ponzzone R, De Bortoli M, Dati C, Sismondi P. Prognostic and predictive relevance of c-erbB-2 and ras expression in node positive and negative breast cancer. *Anticancer Res.* 1994; 14 : 1441-1450.
- 13) Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells.* 1998;16: 413-428.
- 14) Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, Chinchilli VM, Volas G, Grossberg H, Harvey H, Demers L, Lipton A. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1129-1135.
- 15) Yamauchi H, O'Neill A, Gelman R, Carney W, Tenney DY, Hösch S, Hayes DF. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein. *J Clin Oncol.* 1997; 15 : 2518-2525.
- 16) De Placido S, Carlomagno C, De Laurentiis M, Bianco AR. C-erbB-2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52 : 55-64.
- 17) Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwater G, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Henderson IC, Norton L, Winer EP, Hudis CA, Ellis MJ, Berry DA: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Investigators. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1496-1506.
- 18) Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 30 : 80-84.
- 19) Paik S, Liu ET. HER2 as a predictor of therapeutic response in breast cancer. *Breast Dis.* 2000; 11 : 91-102.
- 20) Dowsett M, Hanna WM, Kockx M, Penault-Llorca F, Rüschhoff J, Gutjahr T, Habben K, van de Vijver MJ. Standardization of HER2 testing : results of an international proficiency-testing ring study. *Mod Pathol.* 2007; 20 : 584-591.
- 21) Umemura S, Osamura RY, Akiyama F, Honma K, Kurosumi M, Sasano H, Toyoshima S, Tsuda H, Rüschhoff J, Sakamoto G. What causes discrepancies in HER2 testing for breast cancer? A Japanese ring study in conjunction with the global standard. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130:883-891.
- 22) 山形県政策推進部. I 山形県社会的移動人口調査結果の概要. 平成20年 山形県の人口と世帯数—山形県社会的移動人口調査結果報告書—. 山形県広報資料, 2009 ; pp. 1-3.
- 23) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989; 244 : 707-712.
- 24) Tsuda H, Akiyama F, Terasaki H, Hasegawa T, Kurosumi M, Shimadzu M, Yamamori S, Sakamoto G. Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma. Interobserver reproducibility and correlation with immunohistochemical HER-2 overexpression. *Cancer.* 2001; 92 : 2965-2974.
- 25) Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, Watters AD, Cooke T, Paish C, Wencyk PM, Pinder SE. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol.* 2003; 199 : 418-423.
- 26) Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, Gralow JR, Livingston RB, Gown AM. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 2004; 291 : 1972-1977.
- 27) Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer.* 2004; 5 : 63-69.



- 28) Perez EA, Roche PC, Jenkins RB, Reynolds CA, Halling KC, Ingle JN, Wold LE. HER2 testing in patients with breast cancer: poor correlation between weak positivity by immunohistochemistry and gene amplification by fluorescence in situ hybridization. Mayo Clin Proc. 2002; 77: 148-154.
- 29) Rasmussen BB, Andersson M, Christensen IJ, Møller S. Evaluation of and quality assurance in

HER2 analysis in breast carcinomas from patients registered in Danish Breast Cancer Group (DBCG) in the period of 2002-2006. A nationwide study including correlation between HER-2 status and other prognostic variables. Acta Oncol. 2008; 47: 784-788.

— 2010. 2. 18 受稿, 2010. 3. 14 受理 —

## 要 旨

ヒト上皮増殖因子受容体 2 (human epidermal growth factor receptor 2; HER2) は、一部の乳癌において過剰発現していることが知られているチロシンキナーゼ型受容体で、近年、本分子を標的とした薬剤が開発され、乳癌治療の新しい治療戦略として注目されている。本研究では、山形県における乳癌診療の現状を把握するために、HER2 検査の実施状況とその陽性率に着目して調査を行った。対象は、県内で乳癌の外科的治療を行なっている 14 病院で、各病院の病理担当医あるいは乳腺外科担当医に調査票を郵送し回答を得た。その結果、①本県における乳癌の切除症例数は近年著しく増加している、② HER2 検査は普及しつつあり、本県における HER2 陽性率は全体で約 10.6 % で、他地域の陽性率よりも低い傾向が認められる、③ HER2 陽性率は施設間で幾分差があることなどが見いだされた。HER2 の過剰発現の有無は、単に標的療法の適応のためだけでなく、乳癌の治療戦略を総合的に判断する上で重要な指標であり、さらに体系的な調査と全県的な精度管理システムの構築が望まれる。

**キーワード:** HER2/neu, c-erbB-2, 免疫組織化学 (IHC) 法, FISH 法, トラスツズマブ (ハーセプチン)